UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS VON CLONIDIN (CATAPRESAN^{R}) AN WACHEN ZWERGSCHWEINEN NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN (SERPASIL^{R})

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

HEINZ-JÜRGEN DÜLME

aus

Bochum

Bonn 1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0015

UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS VON CLONIDIN (CATAPRESAN[R]) AN WACHEN ZWERGSCHWEINEN NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN (SERPASIL[R])

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

HEINZ-JÜRGEN DÜLME

aus

Bochum

Bonn 1977

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Tauberger
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Karzel

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. R. Domenjoz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS VON CLONIDIN (CATAPRESAN^{R}) AN WACHEN ZWERGSCHWEINEN NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN (SERPASIL^{R})

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
EINLEITUNG	7
METHODE	8
ERGEBNISSE	10
1. Versuche mit Reserpin	10
2. Versuche mit Clonidin	11
a) Kontrollversuche	11
b) Versuche nach Vorbehandlung mit Reserpin	12
DISKUSSION	18
ZUSAMMENFASSUNG	21
LITERATURVERZEICHNIS	23
LEBENSLAUF	27

E I N L E I T U N G

Untersuchungen von TAUBERGER u. Mitarb. (1976 a) an narkotisierten Katzen ergaben, daß Clonidin bei einer Dosierung von 3,7 - 120 mcg/kg i.v. zu einer Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung führt. Der Effekt von 30 mcg Clonidin/kg war nach Vorbehandlung mit zwei Injektionen von 0,3 mg Reserpin/kg, die im Abstand von 24 Std. verabfolgt wurden, signifikant verstärkt, obwohl die alleinige Reserpingabe keinen Einfluß auf die Nikotinwirkung hatte.

In Versuchen an wachen Zwergschweinen, die in Bezug auf einige für den Kreislauf wichtige Faktoren eine größere Ähnlichkeit mit dem Menschen aufweisen als andere Tierarten (LUMB u. SINGLETARY, 1962; BOHN u. HENNER, 1968; HOHNS, 1970; TAUBERGER u. Mitarb. 1976 c), fand WILSON (1976) nach alleiniger Zufuhr von 2,5 - 7,5 mcg Clonidin/kg i.v. oder 2 x 0,3 mg Reserpin/kg i.m. keine Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung. Eine signifikante Verminderung des Nikotineffekts ergab sich jedoch nach Clonidingaben bei Tieren, die mit Reserpin vorbehandelt waren. Außerdem zeigte sich bei vorbehandelten Tieren bereits nach 2,5 mcg Clonidin/kg, entsprechend der therapeutischen Einzeldosis bei einem 60 kg schweren Menschen, eine blutdrucksenkende Wirkung, die ohne Reserpinvorbehandlung fehlte.

Da die von WILSON (1976) benutzte Reserpindosis relativ groß war, beschäftigen sich die vorliegenden Untersuchungen mit dem Einfluß kleiner, therapeutisch beim Menschen in Betracht kommender Reserpindosen auf die Clonidinwirkung bei wachen Zwergschweinen.

M E T H O D E

Versuchstiere waren vierzehn männliche, sterilisierte Göttinger Miniaturschweine im Gewicht von 14,5 - 30 kg. Die Tiere bekamen 0,8 kg Futter pro Tag in zwei Teilgaben (Sauenfutter E der Fa. HEMO MOHR KG, Hann. Münden) und Wasser ad libitum.

Die Versuche wurden in zwei Serien an wachen Tieren durchgeführt. In den Versuchsreihen A und B wurden je sieben Tiere 12 - 14 Tage lang mit 0,0037 bzw. 0,015 mg Reserpin/kg/die i.m. vorbehandelt. Am 11. - 13. Behandlungstage erfolgte die Präparation in einer Inhalationsnarkose mit 0,75 - 1,5 Vol. % Halothan und 66 Vol.% Stickoxydul im halboffenen System über eine Gesichtsmaske mit einem Stephen-Slater-Nichtrückatmungsventil. Nach Freilegen und Katheterisieren der A. u. V. saphena an der Innenseite des linken Oberschenkels wurde die Wunde vernäht und verbunden, wobei die nach außen geführten Katheter zugänglich blieben. Danach erhielten die Tiere eine Ruhepause von 24 Std. In dieser Zeit wurden sie im Tierstall normal gehalten und gefüttert.

Am 12. - 14. Behandlungstage erhielten die Tiere morgens die letzte Reserpininjektion und kamen 3 Std. später in den Versuch mit Clonidin. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in einem aus Metallträgern und einer Hängematte aus Segeltuch bestehenden Haltegestell ungefesselt untergebracht (TAUBERGER u. Mitarb. 1976 c). Dadurch wurde eine Lagerung der Tiere ermöglicht, bei der Kopf und Körper gestützt waren, während die Läufe ohne Bodenberührung freiblieben. Es folgte der Anschluß des arteriellen Katheters an ein Statham-Element P 23 Db und das Anlegen und Fixieren von Plattenelektroden für die EKG-Ableitungen I - III. Der Registrierung diente ein Varioscript der Fa. SCHWARZER, München.

Versuchsschema: Nach der Registrierung der Ausgangswerte des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKG erhielten die Tiere Injektionen von 2,5; 7,5 und 30 mcg Clonidin/kg in Abständen von 60 min. Die ersten Injektionen wurden in der beim Menschen vorgeschriebenen Zeit von 10 min durchgeführt. Die Gabe der nur theoretisch interessanten Dosis von 30 mcg/kg erfolgte in 1 min. 30 min vor jeder Clonidininjektion erhielten die Tiere 0,1 mg Nikotin/kg und 15 min vor Clonidin 1, 2 und 4 mcg Noradrenalin/kg i.v. in Abständen von 5 min.

Ausgewertet wurden der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz. Die Ergebnisse wurden mit den Versuchen von WILSON (1976) verglichen, die nach dem gleichen Schema erfolgten: Versuchsreihe K (Kontrollen) an sieben Tieren ohne Reserpinvorbehandlung und Versuchsreihe C nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die ersten Reserpingaben erfolgten jeweils vier Wochen nach den Kontrollen.

Die statistische Sicherung der Versuchsergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT.

Folgende Präparate wurden benutzt: Reserpin (Serpasil^{R} Amp. 1%), Clonidin (Catapresan^{R} Amp. 0,015% nach 1:10 Verdünnung in physiologischer Kochsalzlösung), Nikotin-bi-D-tartrat und L-Noradrenalin-bitartrat (Reinsubstanzen), Halothan (Halothan^{R} "Hoechst"), Stickoxydul pro narcosi "Hoechst". Die Dosisangaben für Nikotin und Noradrenalin beziehen sich auf die Basen. Alle Injektionen erfolgten in die V. saphena.

E R G E B N I S S E

1. V e r s u c h e m i t R e s e r p i n

a) Allgemeine Wirkungen

In der Versuchsreihe A mit 0,0037 mg Reserpin/kg/die wurde vom 7. - 10. Behandlungstage an eine geringe sedative Wirkung beobachtet, die sich hauptsächlich in einer Verminderung der Fluchtbereitschaft äußerte. Im übrigen war das Verhalten der Tiere normal.

In der Versuchsreihe B mit 0,015 mg Reserpin/kg kam es bereits vom 6. - 7. Behandlungstage an zu einer eindeutigen sedativen Wirkung. Die Tiere nahmen zeitweise Seitenlage ein und zeigten gelegentlich Tremor. Außerdem wurde bei allen Tieren eine für die Reserpinwirkung typische Ptosis registriert.

Nach der ersten Gabe von 0,3 mg Reserpin/kg i.m. in der Versuchsreihe C (WILSON, 1976) kam es bereits nach 1 - 2 Std. zu starken Veränderungen der Bewußtseinslage, Benommenheit und verminderter Fluchtbereitschaft. Die Tiere waren ataktisch und nahmen wiederholt Seitenlage ein. Das Maximum der Reserpinwirkung wurde in der 4. - 6. Std. nach Reserpingabe registriert: Seitenlage, die auch bei Provokation bestehen blieb, anhaltender Tremor, Hypersalivation, Ptosis, Abschwächung bis Aufhebung der direkten und der konsensuellen Pupillenreaktionen. 24 Std. nach der ersten Reserpingabe waren sowohl die Tendenz zur Seitenlage als auch der Tremor deutlich abgeschwächt. Bei Provokation unternahmen die Tiere träge Fluchtreaktionen. Der Clonidinversuch erfolgte 2 Std. nach einer zweiten Injektion von 0,3 mg Reserpin/kg, die i.v. verabfolgt wurde, so daß die Registrierung der Kreislaufveränderungen zum Zeitpunkt der maximalen Reserpinwirkung erfolgte. Eine völlige Erholung der Tiere trat in 8 - 10 Tagen nach dem Clonidinversuch ein.

b) Kreislaufwirkungen

Die Veränderungen der Ruhewerte des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Vorbehandlung mit 0,0037 - 0,3 mg Reserpin/kg sind auf der Abb. 1 dargestellt. Nach Zufuhr der kleinen Reserpindosis war die Blutdrucksenkung im Vergleich zu den Kontrollversuchen signifikant, während eine gesicherte Verminderung der Herzfrequenz erst nach 0,015 mg/kg auftrat.

Ein statistischer Vergleich der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz in der Versuchsreihe B mit den Werten der Reihe A und ein entsprechender Vergleich der Reihen C und B ergab, daß die Wirkungen fast immer dosisabhängig waren. Nur bei den Reihen C und B bestand hinsichtlich der Herzfrequenz kein signifikanter Unterschied.

Die blutdrucksteigernden Wirkungen von 1 - 4 mcg Noradrenalin/kg waren beim Vergleich der maximal erreichten Werte in den Versuchsreihen A - C mit den entsprechenden Werten in der Kontrollreihe nicht abgeschwächt. In der Reihe A war die Blutdrucksteigerung nach 2 - 4 mcg/kg und in der Reihe B die Wirkung von 1 - 4 mcg/kg signifikant aber geringfügig verstärkt.

Hinsichtlich der blutdrucksteigernden Wirkungen von 0,1 mg Nikotin/kg ergaben sich beim Vergleich der vorbehandelten Tiere mit den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 4).

2. Versuche mit Clonidin

a) Kontrollversuche

Nach Injektionen von Clonidin zeigte sich, daß die benutzte Minimaldosis von 2,5 mcg/kg, die einer Gabe von 150 mcg bei einem 60 kg schweren Menschen entspricht, bei nicht vorbehan-

delten Tieren nur eine initiale Blutdrucksteigerung erzeugte (Abb. 2). Erst die Dosis von 7,5 mcg Clonidin/kg führte nach vorübergehendem Blutdruckanstieg zu einer signifikanten Blutdrucksenkung von 60 min Dauer. Nach 30 mcg/kg war die blutdrucksteigernde Clonidinwirkung länger anhaltend, so daß eine geringe Blutdrucksenkung erst nach 20 min registriert wurde.

Die Herzfrequenz war nach den Injektionen signifikant gesenkt. 30 mcg/kg führten in der gesamten Beobachtungszeit von 20 min zu einer ausgeprägten Bradykardie (Abb. 3).

Die blutdrucksteigernde Wirkung nach Noradrenalin war, ebenso wie die entsprechende Nikotinwirkung, nach 2,5 - 7,5 mcg Clonidin/kg im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Clonidingabe unverändert.

b) Versuche nach Vorbehandlung mit Reserpin

Bereits nach Vorbehandlung mit 0,0037 mg Reserpin/kg war die Dosis von 2,5 mcg Clonidin/kg blutdrucksenkend wirksam, wobei ein initialer Blutdruckanstieg fehlte. Die auf der Abb. 2 eingetragenen Signifikanzen beziehen sich nicht auf die Kontrollversuche, sondern auf die bereits veränderten Ausgangswerte nach Reserpingabe. 7,5 mcg/kg erzeugten einen initialen Blutdruckanstieg mit nachfolgender Blutdrucksenkung. Nach 30 mcg/kg wurde nur eine Blutdrucksteigerung registriert. Alle benutzten Dosen führten in der gesamten Beobachtungszeit von 20 - 60 min außerdem zu einer signifikanten Verlangsamung der Herzfrequenz (Abb. 3).

Ein statistischer Vergleich der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz nach Gaben von 2,5 - 7,5 mcg Clonidin/kg in den Versuchsreihen A und B ergab, daß die Dosissteigerung von 0,0037 mg Reserpin/kg auf 0,015 mg/kg zu keiner Verstärkung der Blut-

drucksenkung, wohl aber zu einer Zunahme der Bradykardie führte.

Die blutdrucksteigernden Wirkungen von Noradrenalin waren nach 2,5 - 7,5 mcg Clonidin/kg ebenso wie in den Kontrollversuchen nicht verändert.

Im Gegensatz dazu kam es bereits nach Vorbehandlung mit der kleinen Reserpindosis in der Versuchsreihe A zu einer Verminderung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung, die nach 2,5 - 7,5 mcg Clonidin/kg im Vergleich zu den Kontrollen signifikant war. Ein Vergleich der Blutdruckwerte nach Nikotingaben in den Reihen A und B ergab, daß die Nikotinhemmung mit Erhöhung der Reserpindosis nach 7,5 mcg Clonidin/kg signifikant stärker war. Beim Vergleich der Werte in den Reihen A und B ergab sich die auf Reserpin bezogene Dosisabhängigkeit sowohl nach 2,5 als auch nach 7,5 mcg Clonidin/kg.

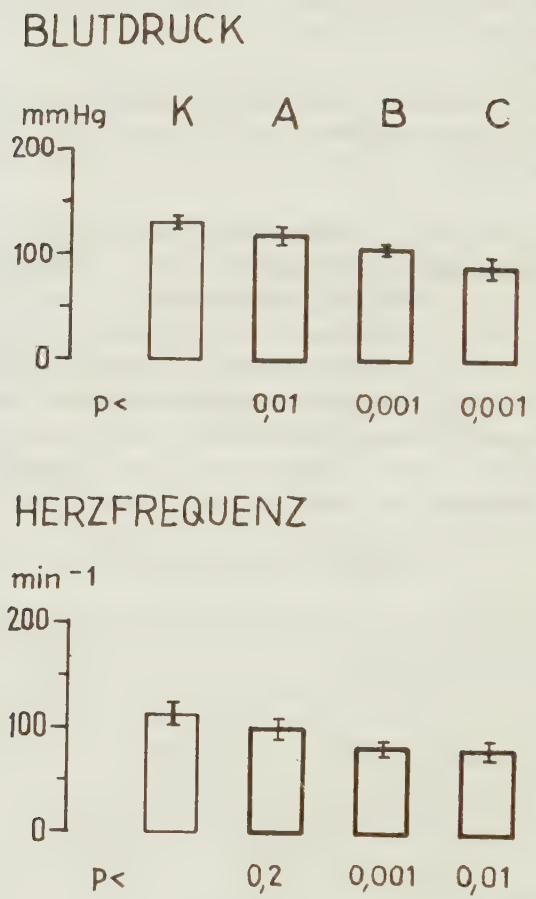

Abb. 1: Der Einfluß von Reserpinvorbehandlung auf den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz wacher Zwergschweine. K = Kontrollversuche (WILSON, 1976); A = 12 - 14 x 0,0037 mg Reserpin/kg i.m.; B = 12 - 14 x 0,015 mg Reserpin/kg i.m.; C = 2 x 0,3 mg Reserpin/kg i.m. Signifikanzen im Vergleich zu den Kontrollen.

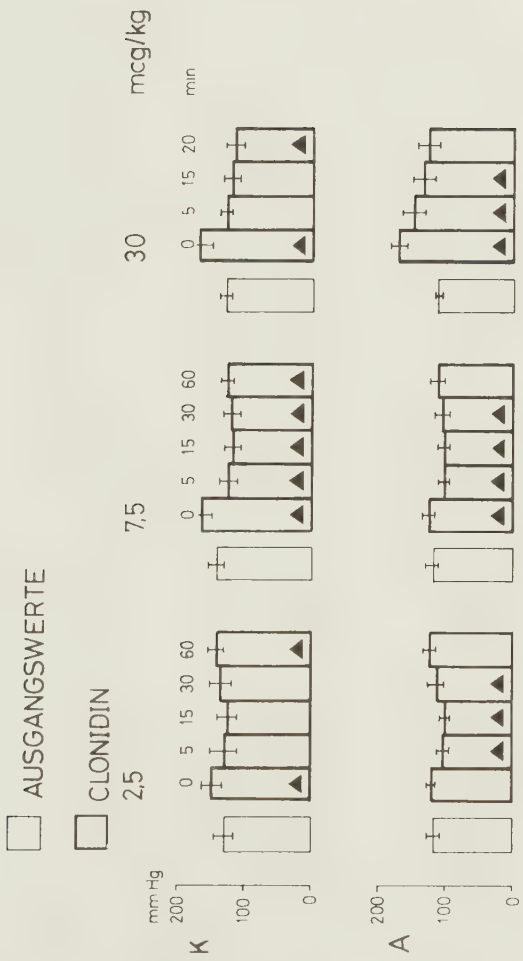

Abb. 2: Wirkungen von 2,5 - 30 mcg Clonidin/kg nach Vorbehandlung mit 12 - 14 x 0,0037 mg Reserpin/kg i.m. (A) auf den mittleren arteriellen Blutdruck wacher Zwergschweine im Vergleich zu Kontrollen (K) (WILSON, 1976). 0 = maximal erreichte Blutdruckwerte während der Injektionen und in der ersten min danach. $\triangle$ = p zumindest $< 0{,}05$ im Vergleich zur Ausgangslage hinsichtlich Blutdruckanstieg oder -senkung.

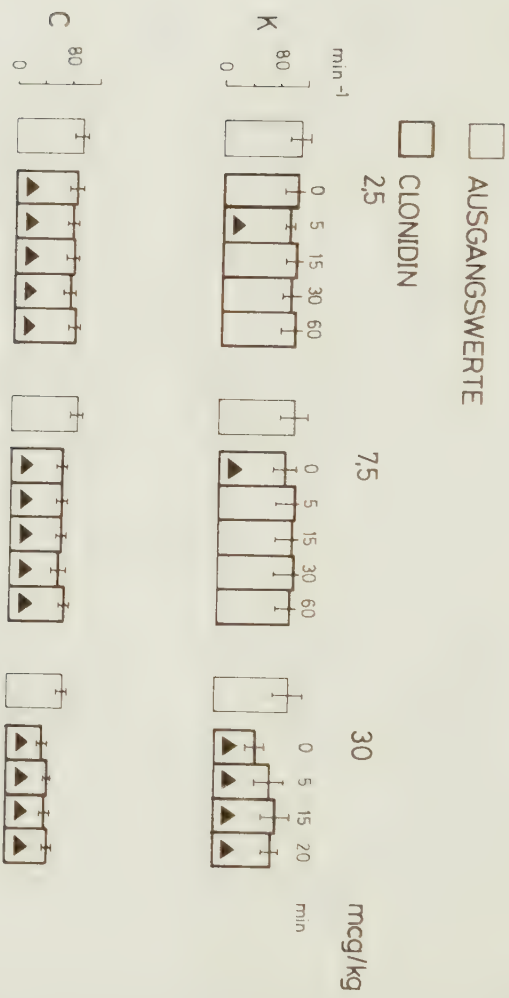

Abb. 3: Wirkungen von 2,5 - 30 mcg Clonidin/kg nach Vorbehandlung mit 12 - 14 x 0,0037 mg Reserpin/kg (A) auf die Herzfrequenz wacher Zwergschweine im Vergleich zu Kontrollen (K) (WILSON, 1976). Darstellung wie in Abb. 2.

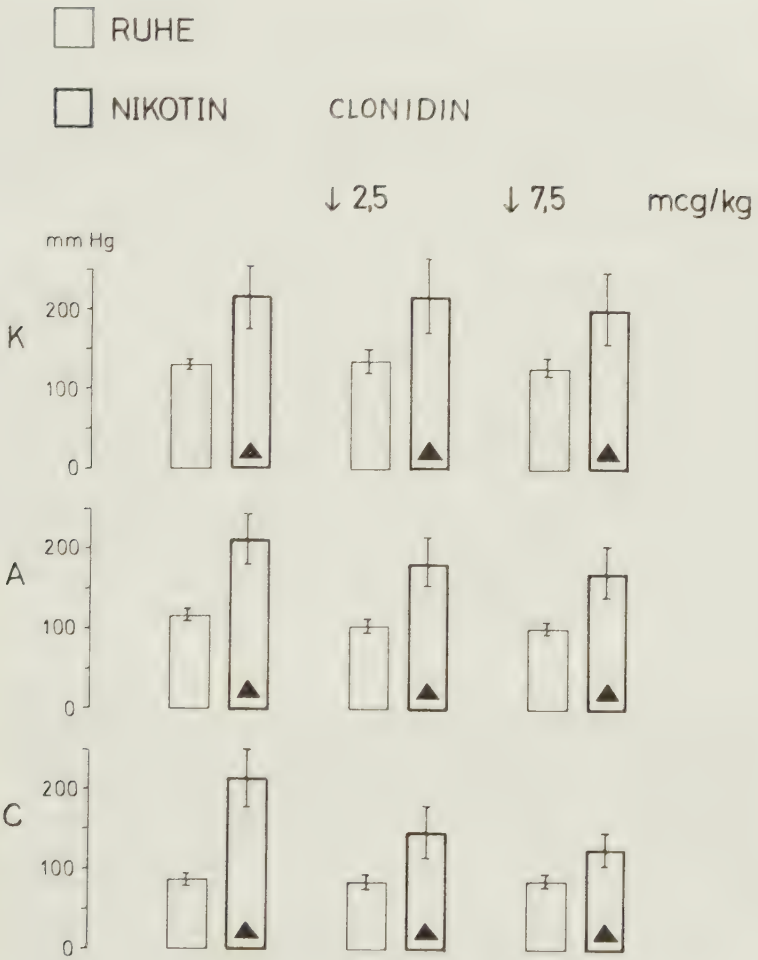

Abb. 4: Die blutdrucksteigernden Wirkungen von 0,1 mg Nikotin/kg vor und nach Clonidingaben an vorbehandelten wachen Zwergschweinen (K) und nach Vorbehandlung mit 12 - 14 x 0,0037 mg Reserpin/kg (A) oder 2 x 0,3 mg Reserpin/kg (C) (WILSON, 1976).
△ = p zumindest $< 0,05$ im Vergleich zum Ruhewert.

D I S K U S S I O N

Die in den vorliegenden Versuchen benutzten Reserpindosen von 0,0037 mg/kg - 0,015 mg/kg/die entsprechen der Dosis von 0,25 - 1 mg Reserpin bei einem 60 kg schweren Menschen. Die verwendeten Clonidindosen von 2,5 - 7,5 mcg/kg entsprechen der 1 - 3 fachen therapeutischen Einzeldosis bei i.v. Injektionen.

Bereits die kleinste benutzte Reserpindosis, die bei alleiniger Gabe auch beim hypertonen Menschen als Schwellendosis gilt, führte bei den normotonen Zwergschweinen nach 12 - 14 Tagen zu einer signifikanten Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Von einer Überempfindlichkeit dieser Tierart gegenüber Reserpin kann jedoch nicht die Rede sein, da Injektionen von 2 x 0,3 mg Reserpin/kg, die im Abstand von 24 Std. gegeben wurden, bei narkotisierten Katzen und wachen Zwergschweinen eine weitgehend übereinstimmende blutdrucksenkende Wirkung um 32,8% bzw. 33,7% der Normalwerte erzeugten (TAUBERGER u. Mitarb., 1976 b, WILSON, 1976).

Clonidin führte im Dosisbereich von 2,5 - 7,5 mcg/kg in unseren Versuchen an nicht vorbehandelten Zwergschweinen zu einem kurzfristigen initialen Blutdruckanstieg, der nach i.v. Gaben auch bei anderen Tierarten und beim Menschen trotz langsamer Injektionen beobachtet wird (KOBINGER u. HOEFKE, 1967; KUNDIG u. Mitarb. 1967; MALING u. Mitarb. 1967; TAUBERGER u. Mitarb., 1976 a).

Diese unerwünschte Clonidinwirkung war in unseren Versuchen nach Gabe der therapeutischen Einzeldosis von 2,5 mcg/kg bereits nach Vorbehandlung mit 0,0037 mg Reserpin/kg nicht mehr signifikant.

Hinsichtlich der blutdrucksenkenden Clonidinwirkung sind Zwergschweine offenbar weniger empfindlich als der Mensch, da

eine signifikante Blutdrucksenkung nach Zufuhr von 2,5 mcg/kg bei nicht vorbehandelten Tieren fehlte und erst nach 7,5 mcg/kg auftrat. Eine Vorbehandlung mit Reserpin führte jedoch, im Gegensatz zu anderen Tierarten (TAUBERGER, 1976 b), zu einer Verstärkung sowohl der hypotensiven als auch der die Herzfrequenz verlangsamenden Effekte von Clonidin.

Nach Untersuchungen anderer Autoren besteht der Wirkungsmechanismus von Clonidin hauptsächlich in einer Bahnung zentraler pressorezeptorischer Schaltstellen (KOBINGER u. WALLAND, 1972; WALLAND u. Mitarb., 1974; HAEUSLER, 1973; KORNER u. Mitarb., 1974; SLEIGHT u. Mitarb., 1975). Diese ist wahrscheinlich sowohl für die Blutdrucksenkung als auch für die zentrale Sympathicusdämpfung verantwortlich (TAUBERGER u. Mitarb., 1976 a). Der Effekt wird als Folge einer Stimulierung zentraler α-adrenerger Rezeptoren gedeutet (HAEUSLER, 1973; SCHMITT u. Mitarb., 1973; ANDERSON u. Mitarb., 1974; WALLAND u. Mitarb., 1974; SLEIGHT u. Mitarb., 1975), der wahrscheinlich auf einem postsynaptischen Angriffspunkt beruht (HAEUSLER, 1974; TAUBERGER u. Mitarb., 1976 b).

Obwohl in den Reserpinversuchen an Zwergschweinen keine biochemischen Bestimmungen durchgeführt wurden, kann auf Grund der Kreislaufwirkungen angenommen werden, daß eine Verminderung des Noradrenalingehalts im Gehirn vorlag. Da es danach nicht zu einer Abschwächung, sondern einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Clonidinwirkung kam, sprechen die Versuche ebenfalls für einen postsynaptischen Wirkungsmechanismus von Clonidin, d.h. für eine direkte Stimulierung zentraler α-Adrenorezeptoren.

Dagegen beruhte die Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung nach Reserpinvorbehandlung, ebenso wie bei narkotisierten Katzen (TAUBERGER u. Mitarb., 1976 a), auf einem peripheren Angriffspunkt von Clonidin. Da der pressorische Noradre-

nalineffekt weder bei normalen noch bei vorbehandelten Tieren abgeschwächt war, handelte es sich wahrscheinlich um eine Hemmung der Adrenalinfreisetzung in den Nebennieren und vielleicht auch der Noradrenalinfreisetzung in anderen Organen (Lit. s. MUSCHOLL, 1970).

Z U S A M M E N F A S S U N G

In 14 Versuchen an wachen Zwergschweinen (Göttinger Miniaturschweine) wurden die Kreislaufwirkungen von Clonidin nach Vorbehandlung mit kleinen Reserpindosen untersucht und mit den Befunden anderer Autoren an wachen Zwergschweinen und narkotisierten Katzen verglichen. Registriert wurden der mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und das EKG. Die dazu erforderliche Präparation erfolgte am Vortage in Halothan-Stickoxydul-Sauerstoff-Narkose.

Die Versuche ergaben, daß die tägliche Behandlung mit 0,0037 mg Reserpin/kg i.m., entsprechend 0,25 mg Reserpin bei einem 60 kg schweren Menschen, nach 12 - 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führte. Die Dosis von 0,015 mg Reserpin/kg/die i.m. führte nach 12 - 14 Tagen außerdem zu einer signifikanten Verlangsamung der Herzfrequenz.

Injektionen von 2,5 mcg Clonidin/kg i.v., entsprechend der therapeutischen Einzeldosis beim Menschen, führte bereits nach Vorbehandlung mit der kleineren Reserpindosis im Gegensatz zu Kontrollversuchen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung, einer länger anhaltenden Verlangsamung der Herzfrequenz und einer Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung. Die letztere wurde bei alleinigen Gaben von Clonidin oder Reserpin nicht beobachtet. Ein weiterer Vorteil der Kombination bestand darin, daß der unerwünschte initiale Blutdruckanstieg nach 2,5 mcg Clonidin/kg bei reserpinvorbehandelten Tieren fehlte.

Übereinstimmend mit den Befunden anderer Autoren sprechen die Versuche dafür, daß Clonidin sowohl zentralnervöse als auch periphere Angriffspunkte hat. Die Verstärkung der blutdrucksenkenden Clonidinwirkung nach Reserpinvorbehandlung und der damit verbundenen Verminderung des Noradrenalingehalts im Ge-

hirn, spricht dafür, daß die mehrfach nachgewiesene Stimulierung zentraler adrenerger Rezeptoren durch Clonidin nicht prae- sondern postsynaptischer Natur ist. Dagegen ist die Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung nach Vorbehandlung mit Reserpin wahrscheinlich Folge einer Hemmung der Adrenalinfreisetzung in den Nebennieren.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANDERSON, C., STONE, T.W.: On the mechanism of action of clonidine: effects on single central neurones. Brit. J. Pharmacol. 51, 359 (1974).

BOHN, F.K. u. HENNER, S.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Miniaturschweinen. Z. f. ges. exper. Med. 145, 356 (1968).

HAEUSLER, G.: Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypertensive action of clonidine. Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278, 231 (1973).

HAEUSLER, G.: Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: no indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286, 97 (1974).

HOHNS, H.: Physiologische Untersuchungen des Herz-Kreislaufsystems an Schweinen verschiedener Rasse. Inaugural-Dissertation, Göttingen (1970).

KOBINGER, W. u. HOEFKE, W.: Pharmakologische Untersuchungen über Angriffspunkte und Wirkungsmechanismus eines neuen Hochdruckmittels. Hochdrucktherapie. Symp. Ulm. Thieme Stuttgart (1967).

KOBINGER, W. and WALLAND, A.: Facilitation of vagal reflex bradycardia by an action of clonidine on central receptors. Eur. J. Pharmacol. 19, 210 (1972).

KORNER, P.I., OLIVER, J.R., SLEIGHT, P., CHALMERS, J.P. and ROBINSON, J.S.: Effects of clonidine on the baroreceptor heart rate reflex and on single aortic baroreceptor fibre discharge. Eur. J. Pharmacol. 28, 189 (1974).

KUNDIG, H., DONNIER, H., LEVIN, N.W. and CHARLTON, R.V.: Mechanism of action of ST 155 on the blood-pressore in rats. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 1440 (1967).

LUMB, G. and SINGLETARY, H.P.: Blood supply to the artioventricular mode and bundle of His: a comparative study in pig, dog and man. Amerc. J. Path. 41, 65 (1962).

MALING, H.M., CHO, A.K., HORAKOVA, Z. and WILLIAMS, M.A.: The pharmacologie effects of ST 155 (Catapres) and related imidazolines in the rat. Pharmacology 2, 337 (1969).

MUSCHOLL, E.: Cholinomimetic drugs and release of the adrenergic transmitter. Bayer-Symposium II, p. 168, Springer 1970.

SLEIGHT, P., WEST, M.J., KORNER, P.I., OLIVER, J.R., CHALMERS, J.P. and ROBINSON, J.L.: The action of clonidine on the baroreflex control of heart Rate in concious animals and man, and on single aortic baroreceptor discharge in the rabbit. Arch. int. Pharmacodyn. 214, 4 (1975).

SCHMITT, H., SCHMITT, M. and FENARD, S.: Action of adrenergic blocking drugs on the sympathetic centres and their interactions with the central sympatho-inhibitory effect of clonidine. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 40 (1973).

TAUBERGER, G., FLORY, P.-J. u. VOLKERT, W.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Clonidin (Catapresan^{R}). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) (1976 a) Im Druck.

TAUBERGER, G., THONEICK, H.-U. u. DÜLME, H.-J.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Clonidin (Catapresan^{R}) nach Vorbehandlung mit Reserpin (Serpasil^{R}) an narkotisierten Katzen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) (1976 b) Im Druck.

TAUBERGER, G., SCHOOG, M., MEHREN, W., MERGLER, G. u. MOUSSAWI, M.: Untersuchungen des Diastolen/Systolen-Quotienten und des relativen Herzgewichts an wachen ungestreßten Zwergschweinen (Göttinger Miniaturschwein). Z. f. ges. exper. Med. (1976 c) Im Druck.

WALLAND, A., KOBINGER, W. and CSONGRADY, A.: Action of clonidine on baroreceptor reflexes in conscious dogs. Eur. J. Pharmacol. 26, 184 (1974).

WILSON, E.: Untersuchungen der Kreislaufwirkungen von Clonidin (Catapresan^{R}) an wachen Zwergschweinen nach Vorbehandlung mit Reserpin (Serpasil^{R}). Inaugural-Dissertation Bonn, 1976

Herrn Professor Dr. med. G. Tauberger danke ich für die Überlassung des Themas, besonders herzlich aber für die Anleitung und Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche und bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. K. Karzel danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Ich wurde am 29. Juli 1944 als Sohn der Eheleute Heinrich Dülme und Elfriede Dülme geb. Faster in Bochum geboren.
Im Frühjahr 1951 wurde ich in Bochum eingeschult. Nach der Volksschule besuchte ich das Gymnasium Canisianum in Lüdinghausen, an dem ich am 8. Februar 1965 die Reifeprüfung bestand.
Im Wintersemester desselben Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität Bonn. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im November 1966 und die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1969 in Bonn ab. Während der klinischen Semester studierte ich ein Jahr an der Universität Bern. Von dort kehrte ich wieder an die Universität Bonn zurück, an der ich am 4. Oktober 1974 die ärztliche Prüfung bestand.
In der Zeit vom 1.4.1975 bis zum 31.1.1976 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmakologischen Institut Bonn mit dem experimentellen Teil meiner Doktorarbeit beschäftigt. Danach war ich dort vier Monate als Medizinalassistent tätig.
Seit 1. Juni 1976 arbeite ich als Medizinalassistent am Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13
Archiv-Nr.: 127614